Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. C. E. Alken

Über den Versuch einer Differenzierung tumor- und entzündungsbedingter Blutkörperchensenkungsbeschleunigungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

1969

vorgelegt von

JÜRGEN F. MOELLER

MEINEN LIEBEN ELTERN

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. C. E. Alken

Über den Versuch einer Differenzierung tumor- und entzündungsbedingter Blutkörperchensenkungsbeschleunigungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

1969

vorgelegt von

JÜRGEN F. MOELLER

geb. am 12. März 1938 in Marburg/Lahn

Dekan: Professor Dr. med. H. Witter
Referent: Privatdozent Dr. med. J. Sökeland

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Einleitung	3
B.	Wärmeinaktivierung	5
C.	Fragestellung dieser Arbeit	12
D.	Methodik	13
E.	Untersuchtes Patientengut	18
F.	Ergebnisse	22
G.	Theoretische Grundlagen zum Mechanismus der Blutkörperchensenkung	25
H.	Diskussion	36
I.	Zusammenfassung	46
J.	Literaturverzeichnis	51
	Danksagung	72
	Lebenslauf	74

UNIV. LEIDEN BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 6.2.1969 abgelegt.

A. Einleitung

Fast unüberschaubar ist das Schrifttum über die Blutkörperchensenkung in ihrer Theorie, Ausführung und klinischen Bedeutung. Wurden im Jahre 1928 noch 986 Publikationen über die Blutkörperchensenkung gezählt (KATZ und LEFFKOWITZ (45)), so waren es 1940 schon etwa 2 000 (HOLLÄNDER (40)). Heute dürfte die Zahl der Veröffentlichungen ein Mehrfaches dessen betragen.

Die Geschichte der Blutkörperchensenkung ist sehr alt, sie läßt sich bis auf die Anfänge der europäischen Medizin zurückverfolgen. Beobachtungen, daß sich das Blut von kranken Menschen beim Stehenlassen oft anders verhielt als das von gesunden, hatten schon die alten griechischen Ärzte gemacht. Schon damals spielte die "crusta sanguinis" eine wichtige Rolle (WESTERGREN (108)). Daß die unterschiedliche Höhe dieser Schicht hauptsächlich durch die verschiedene Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen bedingt war, stellte viel später (1836) erst NASSE

(65) fest. Später veröffentlichte BIERNACKI (9) erste, aus heutiger Sicht zum Teil noch falsche Studien über die Blutsenkung.

Die größten Verdienste kommen jedoch FAHRAEUS zu, der zum ersten Mal zeigen konnte (16, 17, 18, 19, 20, 21), daß jede Beschleunigung der Blutsenkung mit einer reversiblen Zusammenballung von Zellen, der Aggregation oder Haemaglutination, wie er es damals nannte, verbunden ist. Er fand ferner, daß Frauen eine höhere Senkungsgeschwindigkeit zeigen als Männer und daß die Blutsenkungsgeschwindigkeit sowohl bei Gravidität als auch bei manchen Erkrankungen, so besonders bei Infektionen und malignen Tumoren meist hochgradig erhöht ist. Weitere Untersuchungen zur Blutsenkungsreaktion folgen dann durch Forscher wie BERGENHEM (7, 8), LINZENMEYER (56, 57, 58), BENDIEN (3, 4), WESTERGREN (108, 109, 110, 111), LEY (53), SEKI (98), STÖCKLIN (102), ZOZAYA (116), THYGESEN (103) und viele andere.

B. Wärmeinaktivierung

Der Einfluß der Temperatur auf die Blutsenkung ist schon seit langer Zeit bekannt (BERGENHEM und FAHRAEUS (8), DECKER (12), GORDON und COHN (32), HASELHURST (39), HOLLÄNDER (40), HÖBER und MOND (41), LINZENMEYER (56, 57), REICHEL (74), ROURKE und PLASS (76), SELLARDS (99), WEINGARTEN (107), WESTERGREN (108), WILTSHIRE (112), WINTROBE und LANDSBERG (113)).

ROURKE und PLASS (76) sowie REICHEL (74) fanden, daß die Blutsenkungsreaktion bei niedrigen Temperaturen (3 bis 4° C) verlangsamt abläuft. DECKER (12) konnte beweisen, daß dies nicht für alle Fälle zutrifft. Auch SANDKÜHLER (93) wies in vereinzelten Fällen sogar eine Senkungsbeschleunigung in der Kälte nach. Sicher ist jedoch ein Absinken der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei erhöhter Temperatur. LINZENMEYER (56, 57) und FAHRAEUS (18) beschrieben schon 1920, bzw.

1921 die Veränderungen der aggregierenden Eigenschaften des Plasmas durch eine Wärmebehandlung. Sie stellten mit steigenden Temperaturen einen gleichzeitig zunehmenden senkungshemmenden Effekt fest. Allerdings blieb diese Wirkung aus, wenn das Plasma während der Wärmebehandlung geschüttelt wurde. Später entdeckten BERGENHEM und FAHRAEUS (8), daß bei mehrstündiger Erwärmung von unbewegt stehendem, defibriniertem oder mit Citrat versetztem Blut auf Körpertemperatur oder angrenzende Temperatur eine Veränderung der Form der roten Blutkörperchen eintrat. Es kam zu einer Sphaerocytose, d. h. aus bikonkaven Scheiben wurden sphaerische Formen. Im Blut von verminderter Suspensionsstabilität führte die Erwärmung außerdem zu einer Herabsetzung der Aggregation (Geldrollenbildung) und vor allem der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten, meist schon nach wenigen Stunden Erwärmung auf 37°. Eine verminderte Geldrollenbildung der roten Blutkörperchen nach Erwärmung hatte 1908 schon SELLARDS (99) und 1912 WILTSHIRE (112) festgestellt. KANNAI,

ein Mitarbeiter HÖBER´s und MOND´s (41), konnte die Befunde von BERGENHEM und FAHRAEUS (8) reproduzieren. Er führte dies auf eine Verminderung der elektrischen Ladung der roten Blutkörperchen zurück. Wie bereits erwähnt, ist diese Theorie später mehrfach widerlegt worden (SACHTLEBEN und RUHENSTROTH-BAUER (92), ZYGIERT (117)).

BERGENHEM und FAHRAEUS (8) führten die Ergebnisse ihrer Untersuchungen auf folgende Vorgänge zurück: Sie vermuteten, daß im Serum oder im Plasma bei Erwärmung durch einen encymatischen Prozeß eine Substanz gebildet würde, die dann von den Erythrocyten adsorbiert wird. Auf diese Weise sollte dann eine Hemmung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bewirkt werden. BERGENHEM und FAHRAEUS glaubten nun, diese neugebildete Substanz sei Lysolecithin, das bei Erwärmung aus Serumlecithin durch Einwirkung einer im Serum befindlichen Lecithinase gebildet würde.

Fast drei Jahrzehnte später konnten KAYSER, NASS und RUHENSTROTH-BAUER (46) das von BERGENHEM und FAHRAEUS (8) postulierte Senkungshemmsystem bestätigen. Sie kamen jedoch, was die Natur der dabei beteiligten Faktoren anbetrifft, zum Teil zu unterschiedlichen Ergebnissen. Nach RUHENSTROTH-BAUER und Mitarbeitern (46, 79) existiert in den meisten Plasmen ein nicht dialysabler, sogenannter Senkungsproinhibitor. Dieser ist ein Lipoproteid und zwar den α_1 Lipoproteiden des Blutplasmas zugehörig und wird in vitro durch eine spezifische Serumlipase bei Erwärmung auf Körpertemperatur in den eigentlichen Senkungsinhibitor umgewandelt. SCHIEBEL, NASS, EULITZ und RUHENSTROTH-BAUER (94) konnten nun nachweisen, daß der Senkungsinhibitor in einem Komplex an Albumin gebunden ist. Neuerdings fanden SCHIEBEL und RUHENSTROTH-BAUER (95), daß dieser Komplex als Lysolecithin-Albuminkomplex vorliegt und konnten so die Ergebnisse von BERGENHEM und FAHRAEUS (8) im wesentlichen bestätigen. Dieser Senkungsinhibitor ist nur für die in vitro bei Er-

wärmung des Serums auf 37° C beobachtete Blutsenkungshemmung verantwortlich. Interessant ist die schon von FAHRAEUS gefundene Tatsache (18), daß die encymatische Umwandlung des Proinhibitors in den Inhibitor kaum zustande kommt, wenn das Plasma leicht geschüttelt wird. Hierauf dürfte auch zurückzuführen sein, warum in vivo, im kreisenden Blut, wo ja meist Proinhibitor und Lipase gemeinsam nebeneinander vorkommen, kein Inhibitor vorkommt.

RUHENSTROTH-BAUER und Mitarbeiter fanden nun (85), daß sich dieses Proinhibitor-Lipase-System nicht bei allen, mit einer beschleunigten Blutkörperchensenkung einhergehenden Krankheiten gleich verhält. Die mehrstündige Wärmebehandlung hochsenkender Plasmen von Entzündungs- und Tumorkranken ergab bei RUHENSTROTH-BAUER unterschiedliche Ergebnisse. Bei Entzündungen glaubte er, eine fast völlige Normalisierung einer hohen Senkung finden zu können, wogegen er bei hochsenkenden Plasmen neoplastischer Genese eine nur geringe Wärmeinaktivierung feststellen konnte. RUHENSTROTH-

BAUER (85) postuliert hieraus, daß bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen fast immer genügend Proinhibitor und Senkungslipase vorkommen, um eine deutliche Wärmeinaktivierung hervorrufen zu können. Tumorkranke besäßen hingegen entweder wenig Senkungslipase oder aber nur wenig Proinhibitor. Er folgerte daraus, daß ein hochgradiger Mangel an Proinhibitor mit großer Wahrscheinlichkeit für eine Tumorerkrankung spräche.

Diese Befunde wurden von GROSS (36) und seinen damaligen Doktoranden RASSNER (36, 73), MEINE (61), LINGEMANN (55) und GERHARD (29, 36) nach einer eigenen Methode an einem größeren Patientengut nachgeprüft und bestätigt.

Nach vierstündiger Inkubation bei 37^{o} C von 300 hochsenkenden Plasmen Entzündungs- und Tumorkranker konnte GROSS et al. (36) einen hochsignifikanten Unterschied betreffend die Wärmeinaktivierung der jeweiligen Plasmen finden. Danach weisen entzündungsbedingte Senkungsbeschleunigungen eine deutlich höhere Wärmeinaktivierung auf als tumor-

bedingte. Letztere zeigen nach GROSS eine geringere Bereitschaft zur Desaggregation ihrer Erythrocyten als erstere. Er bezeichnete die Treffsicherheit einer so möglichen Differenzierung zwischen Entzündungen und malignen Tumoren mit über 80 %. Ausnahmen, von GROSS als "Ausreißer" bezeichnet, machten nur Senkungen von Kranken mit malignen Lymphomen, multiplen Plasmocytomen, cytostatisch vorbehandelten oder vorbestrahlten Malignomen, von Kranken mit Leberparenchymerkrankungen sowie von Patienten, die mit Corticosteroiden, Antibiotica oder Antiphlogistica vorbehandelt worden waren.

C. Fragestellung dieser Arbeit

Die von GROSS (36) und Mitarbeitern (GERHARD (29), RASSNER (73), LINGEMANN (55) und MEINE (61)) beschriebenen Ergebnisse ihrer Untersuchungen erschienen uns bestechend. War doch die Methode einfach genug, um sie ohne großen materiellen und technischen Aufwand routinemäßig klinisch einzusetzen. Die Aussicht, sie eventuell als differentialdiagnostischen Screening-Test für die in der Klinik so häufig gestellte Frage: "Tumor oder Entzündung ? " anwenden zu können, bestimmte das Thema dieser Arbeit. Es sollte ihre Aufgabe sein, die GROSS´sche Methode anhand einer größeren Patientenzahl unserer Urologischen Universitätsklinik und anderer Kliniken in Homburg/Saar einer kritischen Prüfung zu unterziehen.

D. Methodik

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde die von GROSS, GERHARD und RASSNER (36) angegebene, ursprünglich auf RUHENSTROTH-BAUER zurückgehende Methodik streng übernommen.

Zur Verwendung kamen 20 ml Citratblut (4 Teile Blut, 1 Teil 3,8 %iges Natriumcitrat) von nüchternen Patienten mit erhöhter Senkung. Das Blut wurde den Cubitalvenen mit trockenen Einmal-Spritzen entnommen und sofort sorgfältig mit dem Citrat durchmischt. Um zuverlässige Aussagen einer Blutsenkungsreaktion zu erhalten, ist nämlich eine exakte Durchmischung von Blut und Citrat sehr wesentlich (BENNHOLD und SCHUBERT (5)). Dabei wurde, um Fehlerquellen zu vermeiden (KUMMER (51)), auch besonders darauf geachtet, daß keine Luftbeimengungen auftraten. Das frische Citratblut wurde anschließend durch zehnminutiges Zentrifugieren bei 3000 U/min in Plasma- und Zellbestandteile getrennt. Hierauf wurden die Erythrocyten in

physiologischer Kochsalzlösung resuspendiert und insgesamt dreimal mit Kochsalzlösung gewaschen. (Es wurde wie oben jeweils zentrifugiert, die überstehende NaCl-Lösung abpipettiert und die Erythrocyten mit frischer Kochsalzlösung resuspendiert, wobei das letzte Konzentrat bis 30 Minuten vor Gebrauch im Kühlschrank aufbewahrt wurde.) Die bei der Zentrifugierung entstandene Plasmamenge wurde gezweiteilt. Plasma I wurde zusammen mit dem letzten Erythrocytenkonzentrat bis 30 Minuten vor Gebrauch im Kühlschrank aufbewahrt, Plasma II wurde einer Wärmestabilisierung unterzogen, d. h. es wurde wie von GROSS empfohlen (36), 4 Stunden lang im Wasserbad bei 37° C inkubiert.

Danach wurden zwei Senkungssätze mit folgender Zusammensetzung angesetzt:

0,7 ml Citratplasma
0,3 ml physiologische NaCl-Lösung
0,5 ml gewaschene Erythrocyten (Konzentrat aus der letzten Waschung).

Senkung I wurde mit dem frischen Plasma angesetzt, Senkung II mit dem wärmestabilisierten Plasma.

Die Senkungen (I und II) wurden dann in den handelsüblichen Westergren-Röhrchen aufgezogen und nach einer sowie nach zwei Stunden abgelesen. Zur Verwertung kam jedoch nur der Zweistunden-Wert.

Um ein Maß für die Hemmfaktorbildung durch die Wärmestabilisierung zu erhalten, wurde nach Angaben von GROSS und Mitarbeitern (36) die Senkung II zur Senkung I dadurch in Beziehung gesetzt, daß die Senkung II jeweils in Prozent von Senkung I (Senkung I = 100 %) angegeben wurde. Dabei würde ein hoher prozentualer Wert von Senkung II eine geringe Wärmestabilisierung durch die Inkubation und damit eine geringe Hemmfaktorbildung bedeuten. Umgekehrt dagegen würde ein niedriger prozentualer Wert der Senkung II eine starke Hemmfaktorbildung, d. h. eine starke Wärmestabilisierung anzeigen.

Beide Senkungen wurden in Doppelbestimmungen durchgeführt, um zu exakteren Werten zu gelangen.

In einem Punkt sind wir jedoch vom GROSS´schen Untersuchungsgang abgewichen. GROSS wählte als Mindesthöhe der Senkung I einen 2-Stunden-Wert von 20 mm. Nach seinen Worten entspräche das bei der Originalsenkung n. W. einem Wert von 30 mm/2 Stunden. Auch wir fanden eine Verlangsamung der Senkung I gegenüber der Originalsenkung, die GROSS dadurch erklärt, daß durch die Verdünnung mit isotoner Salzlösung eine starke Verminderung der agglomerationsfördernden Plasmafaktoren bewirkt wird. Nach unseren Erfahrungen betrug der 2-Stunden-Wert der SenkungI nur noch 55,2 % der Originalsenkung n. W. Das würde bedeuten, daß der für die Senkung I von GROSS angegebene 2-Stunden-Wert von 20 mm einem üblichen Westergren-Wert von rund 36 mm/2 Stunden entspräche. Das schien uns jedoch etwas zu hoch gegriffen, so daß wir im Gegensatz zu GROSS als Mindesthöhe der Senkung I einen 2-Stunden-Wert von 15 mm festsetzten, was immer noch einen üblichen Westergren-Wert von 27 mm/2 Stunden bedeutet, also auch schon bei Frauen deutliche Senkungs-

beschleunigungen mit einbezieht. (Als Normalwerte betrachten wir für den Mann Werte von 5/15 und für die Frau von 8/20 mm n.W.) (WUHRMANN und WUNDERLY (114)). Die von LINGEMANN (55) und MEINE (61) festgelegte Mindesthöhe der Senkung I von 10 mm erschien uns zu niedrig angesetzt, denn diese entspräche einem 2-Stunden-Wert der Originalsenkung n. W. von 18 mm, einem Wert, der besonders bei Frauen nicht unbedingt schon im pathologischen Bereich liegen muß.

E. Untersuchtes Patientengut

Zur Untersuchung gelangten 94 Patienten und Patientinnen aus der Urologischen Klinik sowie aus der I. Medizinischen Klinik, der Chirurgischen Klinik und der Frauenklinik der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar. Darunter befanden sich 31 Tumorpatienten und 63 Patienten, die an irgendeiner Erkrankung akuter oder chronischer Art des entzündlichen Formenkreises litten. Die Entzündungen (n = 63) setzten sich zusammen aus:

15 akuten und chronischen Pyelonephritiden,

29 akuten und chronischen Cystitiden,

1 chronischen Glomerulonephritis,

3 Epididymitiden,

6 Urogenitaltuberkulosen,

2 Polyarthritiden,

1 Thrombophlebitis,

2 Bronchopneumonien,

2 chronischen Bronchitiden,

1 Cholecystitis und

1 Enteritis regionalis.

Die Tumoren (n = 31) bestanden aus:

2 Peniscarcinomen,

3 Nierencarcinomen,

6 Blasencarcinomen,

1 Prostatacarcinom,

1 infiltrierend wachsenden Blasenpapillom,

1 Harnröhrencarcinom,

7 Bronchialcarcinomen,

3 Magencarcinomen,

2 Dickdarmcarcinomen,

1 Vulvacarcinom,

1 Corpuscarcinom,

1 Adnextumor und

2 chronisch myeloischen Leucaemien.

Die Diagnosen wurden teils bioptisch, teils röntgenologisch, teils auch post mortem gesichert.

Es wurden nur Patienten ausgesucht, die weder voroperiert oder vorbestrahlt, noch intensiv mit Antibiotica, Corticosteroiden, Tuberculostatica, Cytostatica oder Antiphlogistica vorbehandelt worden waren. Dies beschränkte natürlich in erheb-

lichem Maße das infrage kommende Patientengut. Werden doch die meisten Patienten, die mit der Fragestellung: "Tumor oder Entzündung ?" in die Klinik eingewiesen werden, schon geraume Zeit vorher mit den obengenannten Pharmaka vorbehandelt.

Bei den Carcinomen wurde gemäß den Untersuchungsergebnissen von GROSS (36) auch darauf geachtet, daß keine Superinfektion bestand, was leider sehr häufig der Fall ist, und wie wir später noch sehen werden, a priori schon die Fragestellung der GROSS´schen Untersuchungsmethode stark einschränkt.

Nach den Empfehlungen von GROSS wurden bei Carcinomen maligne Lymphome (Lymphosarkome, Retothelsarkome, Lymphogranulomatosen u. a.) sowie auch multiple Plasmocytome nicht berücksichtigt. Bei den Entzündungen waren es akute oder floride chronische Hepatitiden, die außer acht gelassen wurden. Alle diese genannten Erkrankungen paßten aus unerklärlichen Gründen nicht in das Untersuchungsschema von GROSS. Da sie sich, was die Wärme-

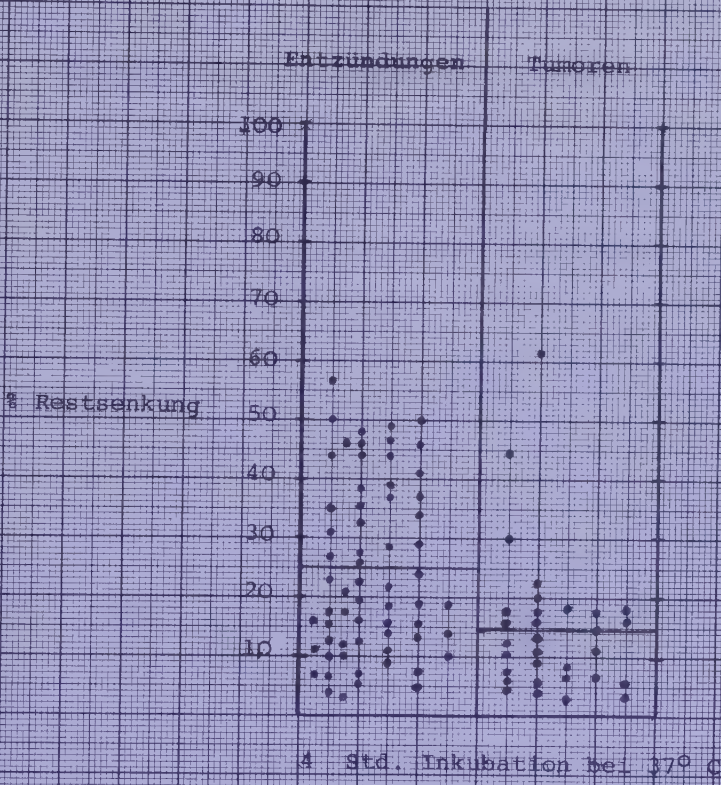
inaktivierung anbetrifft, gegenüber anderen Erkrankungen des gleichen Formenkreises zum Teil völlig konträr verhielten, bezeichneten GROSS, GERHARD und RASSNER (36) sie in ihrer Arbeit als "Ausreißer".

Ergebnisse

Die Ergebnisse, das heißt die jeweiligen Prozentzahlen der Senkung II und der Senkung I sind auf der graphischen Tabelle wiedergegeben, für Tumoren und Entzündungen jeweils getrennt. Wir fanden für Entzündungen einen arithmetischen Mittelwert von $\bar{x} = 25$ %. Die Streuung s^2 betrug 232,9, die Standardabweichung $s = 15,6$. Es fand sich demnach ein "Normal"bereich von 25 ± 32.

Für die Carcinome konnten folgende Zahlen gefunden werden: Mittelwert $\bar{x} = 14,5$, Streuung $s^2 = 154$, Standardabweichung $s = 12,4$. "Normal"bereich demnach $15,0 \pm 25$.

Die Ergebnisse von GROSS und Mitarbeitern (36) konnten demnach nicht reproduziert werden. Es fand sich eher eine konträre Tendenz: Die Wärmeinaktivierung erschien bei Entzündungen geringer als bei Tumoren. GROSS und Mitarbeiter kamen zu gegenteiligen Ergebnissen.


Entzündungen
Tumoren
% Restsenkung
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
4 Std. Inkubation bei 37° C

Auf gar keinen Fall konnten wir, jedenfalls beim Vergleich unserer Befunde, zwischen den wärmeinaktivierten hochsenkenden Plasmen von Entzündungen und denen von Tumoren irgendeinen signifikanten Unterschied feststellen. Wir kommen damit zu den gleichen Resultaten wie MEYER-BURG und HENNING (62) und müssen somit aufgrund unserer Untersuchungen die klinische Brauchbarkeit der GROSS'schen Methode negieren.

G. Theoretische Grundlagen zum Mechanismus der Blutkörperchensenkung

GROSS und Mitarbeiter (36) erklären, wie schon angedeutet, die Differenz ihrer Ergebnisse bei wärmestabilisierten Blutkörperchensenkungen von malignen Tumoren und Entzündungen mit der unterschiedlichen Bildung eines Hemmfaktorkomplexes, der entsteht, wenn man das Serum dieser Erkrankungen vier Stunden lang bei 37° C erhitzt. Dieser Hemmfaktorkomplex wurde von RUHENSTROTH-BAUER (79) gefunden und von ihm als Senkungsinhibitor bezeichnet.

Zusammengefaßt ist der Mechanismus der Blutkörperchensenkung nach RUHENSTROTH-BAUER folgender (91):

1. Eine beschleunigte Senkung von Erythrocyten ist durch eine in vitro beschleunigte Bildung von Erythrocytenagglomeraten charakterisiert. Verdünnt man senkungsaktives Plasma, so resultiert eine geringere Senkung der roten Blut-

körperchen (CUTLER, PARK und HERR (11), MARTENSSON und HANSEN (60), WILTSHIRE (112)). Bei manchen Krankheiten, wie z. B. der Sichelzellanaemie sowie bei Vorhandensein von Kälteagglutininen, kann es bei der Blutsenkung auch zur deutlichen Bildung von Agglutinaten kommen (UNDRITZ (104), WUHRMANN und WUNDERLY (114)). Hierbei neigen die Senkungen sehr stark zur Streuung im Senkungsablauf (UNDRITZ (104)), was üblicherweise nicht der Fall ist.

2. Die beschleunigte Blutkörperchensenkung, bzw. die Erythrocytenagglomeratbildung ist durch Beteiligung von Faktoren seitens der Erythrocytenoberfläche sowie von Faktoren seitens des Blutplasmas bedingt.

   Erythrocytenfaktoren treten jedoch in ihrer Bedeutung für die Blutkörperchensenkung gegenüber den Plasmafaktoren weit zurück (WEICKER und KUHN (106), WUNDERLY und WUHRMANN (115)). Dies wird allein aus folgenden Versuchen

klar (CUTLER, PARK und HERR (11), FAHRAEUS (17)): Mischt man Erythrocyten von Kranken mit beschleunigter Blutsenkung mit blutgruppenverträglichem Plasma von Gesunden, so bleibt die Senkung weitgehend normal. Mischt man aber Erythrocyten von Gesunden mit blutgruppenverträglichem Plasma von Kranken mit erhöhter Blutkörperchensenkungsreaktion, so wird die Senkung erhöht sein. Hiervon abweichend senken rote Blutkörperchen von Patienten mit einer perniziösen- oder Sichelzellanaemie in senkungsaktivem Plasma jedoch oft geringer als es Erythrocyten von Gesunden tun. (PHEAR (70), POOLE und SUMMER (72), UNDRITZ (104)).

a) Erythrocytenfaktoren:

Es wird heute eine aus Erythrocytenmembranen isolierte Glykolipoidfraktion für den Anteil der Erythrocyten an der beschleunigten Senkung verantwortlich gemacht (GRANZER (33), RUHENSTROTH-BAUER, BRIT-

TINGER, GRANZER und NASS (81)), und zwar dürfte es sich dabei nach neuesten Untersuchungen wahrscheinlich um Cerebroside handeln (GRANZER (34)). Behandelt man Erythrocyten, deren Oberfläche Neuraminsäure enthält, mit dem aus Cholera-vibronen gewonnenen Receptor-Destroying-Encyme(RDE = Neuraminidase), so wird die Agglomerationsbereitschaft der Erythrocyten nicht gestört (PIPER (71)), ja, die so neuraminsäurearmen Erythrocyten senken sogar noch schneller (STICKL und BÖCKER (101)).

b) Plasmafaktoren:

Die Faktoren, die zuerst für eine beschleunigte Senkung verantwortlich gemacht wurden, waren Proteine des Blutplasmas (BIERNACKI (9), FAHRAEUS (18), JONES (43), LINZENMEYER (57), NASSE (65)). Alle die bei der Blutkörperchensenkung aktiv beteiligten Plasmaproteine bezeichnete RUHEN-

STROTH-BAUER als Agglomerine (78). FRIMBERGER ging einen etwas anderen Weg (23, 26, 27). Er sah die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit rein unspezifisch an und bezeichnete die mit einem "Ballungsfaktor" ausgestatteten Plasmaproteine als Geline, da sie nach seiner Auffassung an den Erythrocyten durch Abgabe von Hydratwasser ein klebriges Gel bildeten. Er steht damit im Widerspruch zu RUHENSTROTH-BAUER (26, 84, 27).

Unter den Plasmaproteinen kommt dem Fibrinogen bei der beschleunigten Blutkörperchensenkung eine sehr wichtige Rolle zu. Es wird bei beschleunigt senkenden Plasmen auch oft vermehrt gefunden (FRIMBERGER (25), GILLIGAN und ERNESTENE (30), GROSS (37), HOLLÄNDER (40), LINZENMEYER (57), RIVA (75), RUHENSTROTH-BAUER, BRITTINGER, GRANZER und NASS (81), WESTERGREN, THEORELL, WILDSTRÖM (109), WESTER-

GREN (110)). Dagegen werden jedoch auch Plasmen mit durchaus normaler Fibrinogenkonzentration beobachtet, die dessen ungeachtet mit einer hohen Senkung einhergehen (ALDRED-BROWN, OXON und MUNRO (1), BENDIEN und SNAPPER (3), GILLIGAN und ERNESTENE (30), NYMAN (66), WUHRMANN und WUNDERLY (114)). Zum Teil sind sogar fibrinogenfreie Seren senkungsaktiv (FRIMBERGER (23), RUHENSTROTH-BAUER, BRITTINGER, KAYSER, NASS und TAUTFEST (89)).

Globulin wirkt ebenfalls senkungsbeschleunigend, wenn auch in viel schwächerem Maße als Fibrinogen (ALDRED-BROWN, OXON und MUNRO (1), BENDIEN und SNAPPER (3), FAHRAEUS (18, 19), FRASER und RENNIE (22), FRIMBERGER (23), GROSS (37), HOLLÄNDER (40), LINZENMEYER (57), RIVA (75), WESTERGREN, THEORELL und WILDSTRÖM (109), WUHRMANN und WUNDERLY (114)).

Keine Wirkung auf die Senkungsbeschleunigung hingegen hat Albumin (GORDON und WARDLEY (31), KYLIN (52), LINZENMEYER (57), RIVA (75), WESTERGREN, THEORELL und WILDSTRÖM (109)). Ja, es soll sogar senkungshemmend wirken (GRAY und MITCHELL (35), HOLLÄNDER (40)).

Sehr stark senkungsaktiv sind auch pathologische Plasmaproteine wie z. B. Paraproteine. Plasmocytome pflegen mit einer enorm beschleunigten Blutsenkung einherzugehen (RUHENSTROTH-BAUER (79)).

Nach dem heutigen Stand der Forschung (RUHENSTROTH-BAUER und Mitarbeiter) sind folgende Agglomerine bisher bekannt: Fibrinogen, Coeruloplasmin und Haptoglobin (KAYSER, NASS und RUHENSTROTH-BAUER (79, 80, 84), RUHENSTROTH-BAUER, BRITTINGER, KAYSER, NASS und TAUTFEST (89)). Diese Agglomerine, die hochmolekular und somit nicht dialysierbar

sind (RUHENSTROTH-BAUER et al. (89)), sind aber nur dann senkungsaktiv, wenn sie in pathologisch hoher Konzentration im Plasma erscheinen. RUHENSTROTH-BAUER und Mitarbeiter (89) konnten zeigen, daß erst eine Erhöhung der Fibrinogenkonzentration um 400 mg%, der Coeruloplasminkonzentration um 700 mg% und der Haptoglobinkonzentration um 700 mg% über die Normalkonzentration hinaus, eine Senkungsbeschleunigung verursachte. In der Tat konnte nun auch in der Klinik bei Krankheiten, die mit Gewebszerfall einhergehen, eine deutliche Vermehrung des Haptoglobins festgestellt werden (JAYLE und MORETTI (42), NYMAN (66), SCHUMACHER und SCHLUMBERGER (97)). Eine erhöhte Coeruloplasmin- und Fibrinogenkonzentration hingegen wird bei Carcinomen oder bestimmten Infektionskrankheiten gefunden (HAM und CURTIS (38), RIVA (75), SCHULZ (96)).

RUHENSTROTH-BAUER konnte ferner einen weiteren Plasmafaktor entdecken, den er mit "Supplement" bezeichnete (79, 90). Er konnte ihn sowohl in normalen wie auch in beschleunigt senkenden Plasmen finden. Nach RUHENSTROTH-BAUER ist er selbst nicht senkungsaktiv, sondern vermag nur die Senkungsaktivität der Agglomerine zu ermöglichen oder gar zu steigern. Das Supplement ist nicht dialysabel und ist an die Globulinfraktin der Seren gebunden (90). Mehr ist heute darüber noch nicht bekannt.

Soweit nun die Faktoren, die aktiv an einer beschleunigten Blutkörperchensenkung beteiligt sind. Es sind heute ebenfalls mehrere, die Blutkörperchensenkungsreaktion hemmende Faktoren und Substanzen bekannt, über deren Wirkungsweise wir jedoch zur Zeit noch nicht allzuviel wissen (EHRLY (14)).

Was den eigentlichen Mechanismus der Bildung beschleunigt senkender Erythrocytenagglomerate oder -agglutinate betrifft, so wissen wir auch darüber noch sehr wenig. Mannigfache Theorien sind geäußert worden. So sollte die Entstehung der Erythrocytenagglomerate auf eine veränderte Oberflächenladung der roten Blutkörperchen zurückzuführen sein (HÖBER und MOND (41)). Die normalerweise negative elektrische Ladung der Erythrocyten sollte durch die senkungsaktiven Plasmaproteine herabgesetzt werden und es sollten auf diese Weise infolge einer verminderten gegenseitigen Abstoßung der roten Blutkörperchen die Agglomerate entstehen. Jedoch ist diese Theorie inzwischen mehrfach widerlegt worden (LINZENMEYER (56)). Messungen der elektrischen Oberflächenladung der roten Blutkörperchen in normalen Plasmen und senkungsaktiven Plas-

men ergaben, daß in letzteren die Erythrocyten gar keine verminderte negative Ladung besitzen (SACHTLEBEN und RUHENSTROTH-BAUER (92), ZYGIERT (117)).

Wie schon erwähnt, postuliert FRIMBERGER (23, 24, 25, 26, 27, 28) eine klebrige, gelartige Verbindung der mit Geline bezeichneten senkungsaktiven Plasmaproteine mit der Erythrocytenoberfläche. Sehr viel spricht jedoch für eine gewisse Ähnlichkeit der Blutkörperchensenkungsbeschleunigung mit der Antigen- Antikörperreaktion (BENDIEN, NEUBERG und SNAPPER (4)). Genaueres wird aber erst zukünftige Forschungsarbeit bringen.

H. Diskussion

Noch während die vorliegenden Untersuchungen durchgeführt wurden, erschien zum gleichen Thema und zur gleichen Fragestellung eine Arbeit von MEYER-BURG und HENNING (62). Beide untersuchten nach der von GROSS und Mitarbeitern (36) angegebenen Methodik insgesamt 103 hochsenkende Plasmen von 51 entzündlich und 52 an Carcinomen erkrankten Patienten. Sie konnten dabei, trotz strenger Auswahl der Patienten nach den gleichen Kriterien wie GROSS et al. (36) die von GROSS veröffentlichten Ergebnisse nicht bestätigen. Es fanden sich zwar Unterschiede hinsichtlich der Wärmeinaktivierung, jedoch war irgendeine signifikante Differenzierung zwischen tumorbedingten und entzündungsbedingten Senkungsbeschleunigungen nicht möglich.

Auch nach unseren Untersuchungen ließen sich die von GROSS et al. (36) gefundenen Ergebnisse in keiner Weise reproduzieren. Aufgrund unserer

Untersuchungsbefunde müssen wir uns also der Meinung MEYER-BURG´s und HENNING´s (62) anschließen und eine klinische Brauchbarkeit der von GROSS angegebenen Methode der Wärmebehandlung beschleunigt senkender Plasmen als Screening-Test für die Differenzierung: Tumor oder Entzündung ?, ablehnen. Warum wir nun zu so unterschiedlichen Ergebnissen wie GROSS et al. (36) gekommen sind, ist uns genauso wenig erklärlich wie MEYER-BURG. Die Methodik ist die gleiche wie die von GROSS und auch die Auswahl der Patienten erfolgte nach den gleichen Kriterien. Zwar ist die Anzahl der von uns untersuchten Kranken geringer als die von GROSS, jedoch erschien uns eine Fortsetzung der Versuche wenig sinnvoll, nachdem wir bei unseren Untersuchungen keinerlei Regelmäßigkeit entdecken konnten.

Es ist hier die Frage zu stellen, inwieweit nicht sehr viele Carcinome mit zum Teil nach außen gar nicht weiter in Erscheinung tretenden lokalen Superinfektionen einhergehen. Ein Prostatacarcinom mag z. B. eine streng lokalisierte Pro-

statitis haben, ohne daß ein Harnwegsinfekt besteht. Nach Meinungen vieler Autoren, z. B. KOURILSKY, DECROIX und DUWOOS (47, 48) sind fast alle Bronchialcarcinome superinfiziert. Auch PEYMAN (68, 69) fand, daß mit Blutsenkungserhöhung einhergehende Bronchialcarcinome meist superinfiziert sind. Bei 100 Patienten mit Bronchialcarcinomen fand er unbestreitbare Anzeichen einer Sekundärinfektion in 51 Fällen (Pneumonien, Empyem, Lungenabszesse, infizierte Atelektasen, septische Bronchiektasen, etc.). Er gibt jedoch zu, daß es in vielen, wenig eminenten Fällen sehr schwierig zu entscheiden ist, ob eine Sekundärinfektion vorliegt oder nicht.

Bei den Fällen mit Superinfektion (n = 51) war die Blutsenkungsreaktion signifikant höher als bei den Bronchuscarcinomen ohne Superinfektion (n = 50). Überhaupt fand PEYMAN (68), daß massive Senkungsbeschleunigungen generell bei malignen Tumoren fast immer nur dann vorlagen, wenn

entweder ausgeprägte Superinfektionen oder Knochenmetastasen bestanden. Bei Magenneoplasmen fand PEYMAN in 35 % der Fälle keine beschleunigte Blutkörperchensenkung ! 30 % zeigten eine nur sehr leicht beschleunigte Senkung und 35 % eine stark beschleunigte. PEYMAN führt dies auf die Bactericidie des Magensaftes zurück. Andere Autoren sind der Ansicht, die geringere Häufigkeit von Senkungsbeschleunigungen bei Magencarcinomen hänge mit den bei diesen Plasmen meist fehlenden Nekrosen zusammen. Bekannt ist ja in diesem Zusammenhang, daß Nekrosen über eine Haptoglobin-Vermehrung im Serum zu deutlichen Blutsenkungsbeschleunigungen führen können (NYMAN (66)). PEYMAN entdeckte weiterhin bei seinen Untersuchungen (68), daß die Gegenwart von Lebermetastasen die Blutsenkung nicht beeinflußte, wohl jedoch in deutlichem Maße Skelettmetastasen. Schließlich fand er bei der Untersuchung einer Serie von 300 Carcinompatienten in 25 % der Fälle eine normale Blutsenkungsreaktion, in 23 % eine nur leicht erhöhte, in 20 % eine stark erhöhte

und in 32 % eine sehr stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß bei den stark und sehr stark erhöhten Senkungen 23 Fälle von multiplen Myelomen vertreten waren, die ja bekanntlich immer mit ausgeprägten Senkungsbeschleunigungen einhergehen.

Nach PEYMAN ist die Blutsenkung eine besonders bei malignen Tumoren nur sehr unspezifische Reaktion, deren Beschleunigung eng mit der Gegenwart von Fieber und Leucocytose verbunden ist. Sekundärinfektionen und Tumornekrosen, einzeln oder in Kombination, erschienen ihm bei Carcinomen, die für eine beschleunigte Blutkörperchensenkung am meisten verantwortlichen, pathologischen Faktoren zu sein. Bei seinen Untersuchungen wirkten sich vor allem Knochen- und Hirnmetastasen, nicht jedoch Lebermetastasen senkungsbeschleunigend aus. Andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen. BARBIER und PIQUET (2) sowie BROUDEUR (10) sind der Ansicht, daß es drei verschiedene Typen von Carcinomen gäbe:

1. Carcinome, bei denen die Blutsenkungsgeschwindigkeit nicht beschleunigt ist. Solche fanden sie häufig unter den Mammacarcinomen.

2. Carcinome, bei denen die Blutsenkungsgeschwindigkeit stark beschleunigt ist, jedoch hauptsächlich dadurch, daß sie superinfiziert sind. Sie fanden dies gehäuft bei Lungencarcinomen sowie bei Neoplasmen des Verdauungstraktes.

3. Carcinome, bei denen die Blutsenkungsgeschwindigkeit auch ohne Infekt erhöht ist. Als solche sehen sie hauptsächlich Carcinome der Nieren und des Uterus an.

Ein sehr großes Patientengut untersuchte BERESFORD (6): Insgesamt 2723 Patienten, davon 1045 Carcinomträger und 1678 Patienten mit anderen, nicht malignen Erkrankungen. Er fand die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei malignen Neoplasmen in 20 % der Fälle normal, wenn man eine pathologische Senkungsbeschleunigung erst ab einem We-

stergren-Wert von über 10 mm in 45 Minuten annimmt, was ziemlich niedrig gegriffen ist. Auch er konnte ein sehr unterschiedliches Verhalten der Malignome bezüglich einer Senkungsbeschleunigung feststellen.

Auch STRASSER (zit. nach JUNG (44)) fand 1954, daß von 500 chirurgischen Carcinompatienten 23,8 % eine normale Senkung zeigten. JUNG (44), der aus der FRIMBERGER´schen Schule kommt, untersuchte 85 Carcinompatienten. Er fand häufig dann eine Blutsenkungsbeschleunigung, wenn es infolge Stauungen in den Bronchien, Gallen- oder Harnwegen zu Sekundärerscheinungen, vor allem zu Infektionen gekommen war, was nach seiner Ansicht zu einem Anstieg des Fibrinogens und / oder der Serumgeline führte. In anderen Fällen, wo dies nicht zutraf, machte JUNG allein eine bestehende Anaemie für die Blutsenkungsbeschleunigung verantwortlich.

DOUMER, CUVEILLIER und CARON (13) fanden bei Carcinomen des Verdauungstraktes nur dann eine starke Blutsenkungsbeschleunigung, wenn eine

Infektion oder eine Anaemie mitbeteiligt war. KRAMER (49) fand dagegen bei 58 Patienten mit Gallenblasencarcinomen nur in 3,3 % eine normale Blutsenkung.

VOIGT (105) untersuchte 224 Carcinompatienten und fand bei nur 11 % eine normale Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Wenn auch die Prozentangaben etwas schwankten, so geht doch aus diesen zitierten Untersuchungen hervor, was jedem erfahrenen Kliniker geläufig ist, daß nämlich in relativ häufigen Fällen auch schon fortgeschrittene Carcinome mit einer normalen Blutsenkung einhergehen. Daß es auf der anderen Seite gelegentlich auch unerklärlich hohe Blutkörperchensenkungen gibt, ohne daß irgendeine Erkrankung vorliegt, sei sie entzündlicher oder tumoröser Natur, berichten LILJESTRAND und OLHAGEN (54).

Zusammenfassend muß also die Frage, ob eine beschleunigte Blutsenkungsreaktion als Tumorspezifikum anzusehen ist, entschieden verneint

werden. Wie wir gesehen haben, werden außerdem in der klinischen Praxis in so häufigen Fällen Carcinome von Sekundärinfektionen begleitet, daß eine Differenzierung mittels der von GROSS und Mitarbeitern (36) angegebenen Methode per se schon unmöglich erscheint. Außerdem darf man nicht den großen Einfluß einer Anaemie oder eines pathologischen Haematokritwertes auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit übersehen (HOLLÄNDER (40), JUNG (44), MARTENSSON und HANSEN (60), POOLE und SUMMER (72), WESTERGREN (110), WUHRMANN und WUNDERLY (114)). Auch eine Herzinsuffizienz vermag die Blutsenkungsreaktion im Sinne einer Beschleunigung zu beeinflussen (PARRY (67)).

Alle diese Faktoren erscheinen uns für die Tatsache verantwortlich zu sein, daß eine klare und signifikante Differenzierung mittels der von GROSS angegebenen Wärmestabilisierung in der klinischen Praxis nicht möglich ist. Offenbar sind beim komplexen Ablauf einer Blutsenkungsbeschleunigung noch mehr, bisher noch nicht geklärte Faktoren beteiligt. Sie zu entdecken muß anderen Untersu-

chungen vorbehalten bleiben. Dennoch erscheinen uns die Arbeiten von GROSS und seinen Mitarbeitern (36, 29, 55, 61, 73) als logische Fortsetzungen der von RUHENSTROTH-BAUER aufgestellten Theorien über den Mechanismus der Blutsenkungsreaktion als ein weiterer wichtiger Meilenstein in der Erforschung der Blutkörperchensenkung.

I. Zusammenfassung

Es wurden nach der von GROSS, GERHARD und RASSNER angegebenen Methode der Wärmestabilisierung hochsenkender Plasmen (36) insgesamt 94 Patienten mit erhöhter Blutkörperchensenkung untersucht. Darunter befanden sich 63 Patienten, die an einer akuten oder chronischen Erkrankung des entzündlichen Formenkreises litten und 31 Carcinomträger. Alle 94 Patienten standen in stationärer oder ambulanter Behandlung der Urologischen Klinik, der I. Medizinischen Klinik, der Chirurgischen Klinik und der Frauenklinik der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar.

Es sollte gefunden werden, ob sich mit Hilfe der Wärmeinaktivierung dieser hochsenkenden Plasmen, d. h. einer vierstündigen Inkubation bei 37^{o} C, eine signifikante Differenzierung zwischen Entzündungen und Tumoren nachweisen läßt. GROSS und Mitarbeiter sind dieser Ansicht. Nach ihren Veröffentlichungen (36) zeigten entzündungsbedingte senkungsaktive Plasmen eine stark aus-

geprägte Wärmeinaktivierung, während diese bei malignen Neoplasmen nur von geringer Natur war. GROSS gibt die Treffsicherheit der mit seiner Methode erreichten signifikanten Differenzierung mit über 80 % an.

Nachdem wir unsere eigenen Untersuchungen schon begonnen hatten, veröffentlichten MEYER-BURG und HENNING (62) ihre Untersuchungen, mit denen sie anhand von 103 Patienten mit hochsenkenden Plasmen entzündlicher und tumoröser Genese (Entzündungen n = 51, Carcinome n = 52) die GROSS'schen Ergebnisse überprüften. Im Gegensatz zu GROSS und Mitarbeitern konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im Anschluß an die Wärmebehandlung dieser 103 senkungsaktiven Plasmen gefunden werden.

Auch wir konnten bei der Auswertung unserer Ergebnisse keinerlei signifikante Differenzen feststellen, trotz strikter Anwendung der GROSS'schen Methodik und trotz Auswahl des Patientengutes nach den gleichen Kriterien wie von GROSS, GER-

HARD und RASSNER angegeben (s. graphische Tabelle). Zwar zeigten sich Unterschiede in der Wärmeinaktivierung, jedoch verteilten sich diese ohne jede Regelmäßigkeit auf entzündungs- und tumorbedingte senkungsaktive Plasmen.

Aufgrund unserer Befunde müssen wir uns MEYER-BURG und HENNING anschließen und die klinische Brauchbarkeit der von GROSS und Mitarbeitern angegebenen Methode in dieser vorliegenden Form ablehnen. Es erscheint uns unmöglich, auf diese Weise irgendeine sichere Aussage machen zu können, ob eine erhöhte Blutkörperchensenkungsreaktion tumor- oder entzündungsbedingt sei. Dies nachgewiesen zu haben, ist das Ergebnis dieser Arbeit.

Warum nun unsere Befunde sowie die von MEYER-BURG und HENNING von denen von GROSS und Mitarbeitern sehr stark differenzieren, ist schwer zu sagen. Wir glauben, hierfür u. a. mehrere Gründe verantwortlich machen zu dürfen.

1. Sehr viele Carcinome gehen mit - oft rein lokalisierten und klinisch daher schwer erkennbaren - Sekundärinfekten einher, die eine Differenzierung tumoröser und entzündlicher Blutsenkungsbeschleunigungen per se unmöglich machen.

2. Ein hoher Prozentsatz auch fortgeschrittener Carcinome geht mit nicht oder nur sehr mäßig erhöhter Blutsenkung einher.

3. Die so wichtige Rolle der gerade Carcinome so häufig begleitenden Anaemien, der pathologischen Haematokritwerte und auch etwaiger Herzinsuffizienzen im Mechanismus der Blutsenkungsbeschleunigung sollte nicht unterschätzt werden.

4. Wahrscheinlich gibt es auch bei manchen Senkungserhöhungen noch andere, nicht geklärte und noch zu untersuchende Faktoren, die in vielen Fällen eine Differenzierungsmöglichkeit nach der Methode der Wärmestabilisierung entweder erschweren oder verhindern.

Nach unserer Auffassung ist das ganze komplexe Gebiet des Blutkörperchensenkungsmechanismus trotz der bahnbrechenden Arbeiten von RUHEN-STROTH-BAUER und Mitarbeitern heute noch nicht in genügendem Maße erforscht.

Literaturverzeichnis

1. ALDRED-BROWN, G.R.P., OXON, B.M. and MUNRO, J.M.H.: The blood sedimentation rate and the plasma proteins. Lancet (1934 II): 1333-1336

2. BARBIER, J. und PIQUET, G.: La vitesse de sédimentation sanguine. Masson Editeur, Paris 1950

3. BENDIEN, W.M. und SNAPPER, I.: Zusammenhang zwischen der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und dem Eiweißspektrum. Biochem. Z. 235 (1931): 14-34

4. BENDIEN, W.M., NEUBERG, I. und SNAPPER, I.: Beitrag zur Theorie der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Biochem. Z. 247 (1932): 306-321

5. BENNHOLD, H. und SCHUBERT, R.: Die Blutsenkungsreaktion unzuverlässig ? Münch. Med. Wschr. 42 (1940): 1154-1156

6. BERESFORD, O.D.: The role of the sedimentation rate in the diagnosis of malignancy. Canad. med. Assoc. J. 67 (1952): 347-348

7. BERGENHEM, B.: Experimentelle Untersuchungen über die spontanen Veränderungen des Blutes in vitro. Acta path. microbiol. scand. Suppl. 39 (1939): 220

8. BERGENHEM, B. und FAHRAEUS, R.: Über spontane Haemolysinbildung im Blut unter besonderer Berücksichtigung der Physiologie der Milz. Z. ges. exp. Med. 97 (1936): 535-587

9. BIERNACKI, E.: Die spontane Blutsedimentierung als eine wissenschaftliche und praktisch klinische Untersuchungsmethode. Dtsch. med. Wschr. 48 (1897): 769-772

10. BROUDEUR, P.: Contribution à l'étude de la vitesse de sédimentation dans le cancer. Thèse de la Fac. de Médecine de Lyon 1945-1946

11. CUTLER, J.W., PARK, F.R. and HERR, B.S.: The influence of anemia on blood sedimentation. Amer. J. med. Sci. 195 (1938): 734

12. DECKER, C.Th.: Der Einfluß der Temperatur auf die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.
Klin.Wschr. 18 (1939): 1524-1527

13. DOUMER, E.D., CUVEILLIER, R. et CARON, A.: La vitesse de sédimentation en pathologie digestive.
Arch.Mal.Appar.dig. 25 (1935): 595-609

14. EHRLY, A.M.: Untersuchungen über Wirkung und Wirkungsmechanismus verschiedener oberflächenaktiver Substanzen und Pharmaka auf Erythrocytenaggregate, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die Viskosität und den Hämatokrit menschlichen Blutes.
Ärztl.Forschung 21 (1967): 323-324

15. ENOCKSSON, B.: On the influence of electrolytes on the suspension-stability of the red corpuscles.
Acta med.scand. 75 (1931): 360-401

16. FAHRAEUS, R.: Mitteilungen auf der Chirurgen- und Gynäkologentagung in Stockholm vom 1.12.1917.
Hygiea (Stockholm) 7 (1918): 369

17. FAHRAEUS, R.: Über die Ursache der verminderten Suspensionsstabilität der Blutkörperchen während der Schwangerschaft. Biochem. Z. 89 (1918): 355-364

18. FAHRAEUS, R.: The suspension-stability of the blood. Acta med. scand. 55 (1921): 3-228

19. FAHRAEUS, R.: Die Suspensionsstabilität des Blutes. Abderhaldens Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. 4, Teil 3, (1923): 373

20. FAHRAEUS, R., ANDERSON, O., SANDBERG, S. und v. EULER, E.: Physikalische Gewebsveränderungen bei Fieber - und hyperpyretischen Temperaturen. Acta path. microbiol. scand. 2 (1925): 323

21. FAHRAEUS, R.: Physiol. Revue 9 (1921): 241

22. FRASER, T.N. and RENNIE, J.B.: Observations of factors concerned in sedimentation of erythrocytes. Brit. J. exp. Path. 22 (1941): 81

23. FRIMBERGER, F.: Untersuchungen über die reversible Ballung und Sedimentierung der roten Blutkörperchen. (Beitrag zur Theorie und Praxis der Blutsenkung) Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 61 (1942): 680-785

24. FRIMBERGER, F.: Differentialblutsenkung in der Praxis. Med. Klin. 43 (1961): 1829-1833

25. FRIMBERGER, F.: Differential-Blutsenkung und Elektropherogramm. Folia haemat., Neue Folge, 3 (1958): 3-16

26. FRIMBERGER, F.: Über die Geline als eigene Gruppe von Plasmaproteinen. (Zugleich ein Beitrag zur Theorie der Blutsenkung). Ärztl. Forschung 14 (1960 I): 117-126

27. FRIMBERGER, F.: Schlußwort nach der Entgegnung von RUHENSTROTH-BAUER (84) auf den obigen Artikel von FRIMBERGER (26). Ärztl. Forschung 14 (1960 II): 88

28. FRIMBERGER, F.: Unspezifität der Blutsenkungsreaktion und deren Abhängigkeit von Linearkolloiden. Ärztl. Forschung 15 (1961 I): 296-304

29. GERHARD, W.: Über die Wärmestabilisierung der Blutsenkungen. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn 1962

30. GILLIGAN, D.R. and ERNESTENE, A.C.: The relationship between the erythrocyte sedimentation rate and the fibrinogen content of plasma. Amer. J. med. Sci. 187 (1934): 552-556

31. GORDON, C.M. and WARDLEY, J.R.: The effect of plasma proteins upon the sedimentation rate of human blood. Biochem. J. 37 (1943): 383

32. GORDON, M.B. and COHN, D.J.: The effect of external temperature on the sedimentation rate of red blood corpuscles. Am. J. med. Sci. 176 (1928): 211

33. GRANZER, E.: Zur Frage eines Rezeptors der BKS, I "Isolierung blutsenkungshemmender Faktoren aus menschlichen Erythrocytenmembranen". Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 332 (1963): 88-96

34. GRANZER, E.: Über einen Rezeptor der Erythrocytenmembran für blutkörperchensenkungsaktive Plasmaproteine. Naturwissenschaften 51 (1964): 244-245

35. GRAY, S.J. and MITCHELL, E.B.: Effect of purified protein fractions on sedimentation rate of erythro cytes. Proc.Soc.exp.Biol. 51 (1942): 403

36. GROSS, R., GERHARD, W. und RASSNER, G.: Eine einfache Methode zur Trennung tumor- und entzündungsbedingter Senkungsbeschleunigungen. Dtsch.med.Wschr. 42 (1966): 1869-1873

37. GROSS, R.: Blutsenkung, Serumelektrophorese, Eiweißlabilitätsproben. Monatskurse f. ärztl. Fortbild. 13 (1963): 136-141

38. HAM, T.H. and CURTIS, F.C.: Plasma fibrinogen response in man. Medicine (Baltimore) 17 (1938): 413

39. HASELHURST, G.: Praktische Brauchbarkeit der Senkungsprobe der Erythrocyten in der Gynäkologie nebst Untersuchungen über Fehlerquellen des Verfahrens. Dtsch.med.Wschr. 33 (1922):1100-02

40. HOLLÄNDER, F.: Studien über einzelne die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beeinflussende Faktoren. Klin. Wschr. 19 (1940): 436-440

41. HÖBER, R. und MOND, R.: Physikalische Chemie der Blutkörperchensedimentierung. Klin. Wschr. 49 (1922): 2412-14

42. JAYLE, M.F. and MORETTI, J.: Haptoglobin: Biochemical, genetic and physiopathologic aspects. Progr. Hemat. 3 (1962): 342

43. JONES, R.: Erythrocyte sedimentation rate of citrated blood and distribution of plasmaprotein. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 26 (1928): 115

44. JUNG, H.: Differentialblutsenkung (DBS) mit Bestimmung des Hämatokritvolumens, der Serumgeline und des Fibrinogens bei malignen Neoplasmen. Inaug.-Diss. München 1962

45. KATZ, G. und LEFFKOWITZ, M.: Die Blutkörperchensenkung. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 33 (1928): 266-392

46. KAYSER, F.-H., NASS, G. und RUHENSTROTH-BAUER, G: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung, VIII. Mitteilung: "Zur Chemie des Proinhibitors." Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 331 (1963): 95-104

47. KOURILSKY, R., DECROIX, G. et DUWOOS, H.: Les problèmes posés par l'étude de la vitesse de sédimentation globulaire dans les cancers bronchopulmonaires. Ann. Méd. 52 (1951): 673-695

48. KOURILSKY, R., DECROIX, G. et DUWOOS, H.: La vitesse de sédimentation des hématies dans les cancers bronchopulmonaires. J. franç. méd. chir. thorac. 6 (1952): 263-268

49. KRAMER, A.: Das Gallenblasenkarzinom. Münch. med. Wschr. 43 (1960): 2084 und 2085

50. v. KRÜGER, F.: Beiträge zur Frage nach der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten. III. Mitteilung. Z. Biol. 79 (1923): 145-154

51. KUMMER, B.: Untersuchungen zur differentialdiagnostischen Auswertung der Blutkörperchensenkungsreaktion. Klin. Wschr. 28 (1950): 450

52. KYLIN, E.: Über die Bedeutung der Bluteiweißkörper für die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen. Acta med. scand. 85 (1935):574-584

53. LEY, R.: Über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Z. ges. exp. Med. 26 (1922): 59

54. LILJESTRAND, A. and OLHAGEN, B.: I. Persistently high eryhtocyte sedimentation rate. Diagnostic and prognostic aspects. Acta med. scand. Vol. CLI, Fasc. VI (1955): 433-439

55. LINGEMANN, U.: Probleme in der Diagnostik von Entzündungen mit Hilfe der Wärmestabilisierung hochsenkender Plasmen. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn 1962

56. LINZENMEYER, G.: Untersuchungen über die Sedimentationsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. I. Mitteilung. Plüger's Arch. ges. Physiol. 181 (1920): 169-183

57. LINZENMEYER, G.: Untersuchungen über Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. II. Mitteilung. Pflüger's Arch. ges. Physiol. 186 (1921): 272-289

58. LINZENMEYER, G.: Die Senkungsgeschwindigkeit und ihre praktische Bedeutung. Münch. med. Wschr. (1923 II): 1243-1245

59. LUNDGREN, E.: A study of the physical nature of the sedimentation of blood corpuscles. Acta med. scand. 67 (1927): 63

60. MARTENSSON, E.H. and HANSEN, H.A.: Studies on factors of influencing erythrocyte sedimentation rate. Acta med. scand. 146 (1953): 164

61. MEINE, H.-H.: Untersuchungen über tumorbedingte Senkungsbeschleunigungen mit wärmestabilisiertem Plasma. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn 1962

62. MEYER-BURG, J. und HENNING, H.: Über den Versuch einer Differenzierung der Blutkörperchensenkungsreaktion bei Entzündungen und Neoplasien. Med. Klin. 62 (1967): 1785-1787

63. NASS, G.: Untersuchungen zum Mechanismus der Blutkörperchensenkung. Inaug.-Diss. München 1960

64. NASS, G., EULITZ, M., SCHIEBEL, W. und RUHENSTROTH-BAUER, G.: Zum Mechanismus der Blutkörperchensenkung. IX. Mitt.: Die Plasmakonzentration von Haptoglobin und Coeruloplasmin nach Injektion von Lipopolysacchariden aus E. coli. Z. Naturforsch. 18b (1963):781-782

65. NASSE, H.: Das Blut Rom (1836)

66. NYMAN, N.: Serumhaptoglobin: methodological and clinical studies. Scand. J. clin. Lab. Invest. 11, Suppl. 39 (1959)

67. PARRY, E.H.O.: The erythrocyte sedimentation rate in heart failure. Acta med. scand. 169 (1961): 79

68. PEYMAN, M.A.: The effect of malignant disease on the erythrocyte sedimentation rate. Brit. J. Cancer 16 (1962): 56-71

69. Besprechung der PEYMAN´schen Ergebnisse. (s. Nr. 53 !) "Annotations." Sedimentation-rate in malignancy. Lancet (1963 I): 94

70. PHEAR, D.: The influence of erythrocyte factors on their sedimentation rate. J.clin.Path. 10 (1957): 357

71. PIPER, W.: Untersuchungen über die Wirkung des "Receptor-Destroying-Enzyme" auf menschliche Erythrocyten. Acta haemat. 18 (1957): 414-428

72. POOLE, J.C.F. and SUMMER, G.A.C.: Correction of E.S.R. in anemia. Brit.med.J. (1952 I): 353

73. RASSNER, G.: Über klinische und experimentelle Probleme der Wärmestabilisierung von hochsenkendem Menschenplasma. Inaug.-Diss. Marburg/Lahn 1960

74. REICHEL, H.: Die Blutkörperchensenkung. Wien; Julius Springer (1936)

75. RIVA, G.: Das Serumeiweißbild. Bern: Huber (1957)

76. ROURKE, und PLASS: Investigation of various factors which affect sedimentation rate of red blood cells. J. Clin. Invest. 7 (1929): 365-386

77. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung. I. Mitteilung. Acta haemat. 18 (1957): 98-109

78. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung. II. Mitteilung. Acta haemat. 18 (1957): 234-238

79. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung. III. Mitt.: Die spezifischen und unspezifischen Faktoren der Senkung. Blut 5 (1959): 91-103

80. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Der Mechanismus der Blutsenkung. Münch. Med. Wschr. 22 (1957): 813-817

81. RUHENSTROTH-BAUER, G., BRITTINGER, G., GRANZER, E. und NASS, G.: Der Mechanismus und die Bedeutung der Blutkörperchensenkung. Dtsch. med. Wschr. 85 (1960): 808-814

82. RUHENSTROTH-BAUER, G.: The mechanism and the significance of blood corpuscle sedimentation. VIII. Kongr. d. Internat. Ges. f. Hämatologie, Tokio 1960 zit. n. RUHENSTROTH-BAUER (91).

83. RUHENSTROTH-BAUER, G., DÖLLE, W. und ZEININGER, K.: Die Wirkung hochsenkender Plasmen auf das Erythrocytenvolumen. Folia haemat. 77, 2 (1960): 185-188

84. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Bemerkungen zu der Arbeit: "Über die Geline als eigene Gruppe von Plasmaproteinen." (FRIMBERGER, F.: Aerztliche Forschung 14 (1960 I): 117-126) Aerztl. Forschung 14 (1960 I): 87-88

85. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Neues über den Mechanismus und die Bedeutung der Blutkörperchensenkungsreaktion. Hippokrates 32 (1961): 829-833

86. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Mechanism and significance of erythrocyte sedimentation rate. Brit. Med. J. 5242(1961): 1804-1806

87. RUHENSTROTH-BAUER, G., BRITTINGER, G. und NASS, G.: Die experimentelle Erzeugung einer beschleunigten Blutkörperchensenkung beim Kaninchen. IV. Mitteilung. Blut 7 (1961): 193-202

88. RUHENSTROTH-BAUER, G. und NASS, G.: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung. V. Mitt.: Auto-, Iso-, Homöo- und Heterosedimentation. Blut 7 (1961): 273-283

89. RUHENSTROTH-BAUER, G., BRITTINGER, G., KAYSER, F.-H., NASS, G. und TAUTFEST, M.: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung. VII. Mitt.: Zur Chemie der Agglomerine. Klin. Wschr. 40 (1962): 1200-1205

90. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung. XI. Mitt.: Zur Frage des Supplements der Blutkörperchensenkung. Klin. Wschr. 43 (1965): 460-461

91. RUHENSTROTH-BAUER, G.: "Übersichten". Mechanismus und Bedeutung der beschleunigten Erythrocytensenkung. Klin. Wschr. 44 (1966): 533-536

92. SACHTLEBEN, P. and RUHENSTROTH-BAUER, G.: Agglutination and the electrical surface potential of red blood cells. Nature 192 (1961): 982-983

93. SANDKÜHLER, St.: Handbuch ges. Haematol. Bd. 2 Urban & Schwarzenberg, München 1959: 465-488

94. SCHIEBEL, W., NASS, G., EULITZ, M. und RUHENSTROTH-BAUER, G.: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung. X. Mitt.: Untersuchungen über den Inhibitor der beschleunigten Blutkörpchensenkung. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 338 (1964): 198-205

95. SCHIEBEL, W. und RUHENSTROTH-BAUER, G.: Der Mechanismus der Blutkörperchensenkung. XIII. Mitt.: Charakterisierung von Lysolecithin als Inhibitor der beschleunigten Blutkörperchensenkung im inkubierten Serum. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 348 (1967): 27-36

96. SCHULZ, F. H.: Über den pathologischen Fibrinogengehalt des Blutplasmas. Münch. med. Wschr. 92 (1950): 903

97. SCHUMACHER, G. und SCHLUMBERGER, H.D.: Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung von Haptoglobin. Klin.Wschr. 40 (1962): 67-70

98. SEKI, A.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage von dem Wesen der Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen. Biochem.Z. 143 (1923): 365

99. SELLARDS, A.W.: The effect of heated serum on rouleaux formation of red-blood corpuscles. Johns Hopkins Hosp. Bulletin 19 (1908): 271-273

100. STARY, Z., BODUR, H. und BATIYOK, F.: Die Blutsenkungsgeschwindigkeit als Funktion des Glukoproteingehaltes im Blutplasma. Schweiz.Med.Wschr. 51 (1951): 1273-1275

101. STICKL, H. und BÖCKER, H.: Über die Beziehungen zwischen dem Neuraminsäuregehalt des Serums und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Klin.Wschr. 37 (1959): 635-638

102. STÖCKLIN, K.: Methodisches und Kasuistisches zur Senkungsreaktion. Z. klin. Med. 104 (1926): 660-678

103. THYGESEN, J.E.: The mechanism of blood sedimentation. Acta med. scand. Suppl. 134 (1942): 1

104: UNDRITZ, E.: Das Auftreten von zwei abweichenden Senkungswerten an einem Tage. Münch. med. Wschr. 96 (1954): 850

105. VOIGT, G.: Blutkörperchensenkung, Serumeiweißbild, Blutbild und Sternalpunktat in der Carcinom-Diagnostik. (Eine Übersicht an Hand von 224 Tumorfällen der Medizinischen Univ.-Klinik Marburg/Lahn) Inaug.-Diss. Marburg/Lahn 1960

106. WEICKER, H. und KUHN, D.: Beeinflussung der Blutsenkungsreaktion durch Plasma- und Erythrocyteneigenschaften. Dtsch. med. Wschr. 37 (1966): 1656-1659

107. WEINGARTEN, R.J.: Influence of temperature on sedimentation-rate; its clinical significance. Lancet (1945 II): 526-528

108. WESTERGREN, A.: Die Senkungsreaktion. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 26 (1924): 577-732

109. WESTERGREN, A., THEORELL, H. und WIDSTRÖM, G.: Plasmaeiweiß, Blutlipoide, Erythrocyten und Senkungsreaktion. Z. ges. exp. Med. 75 (1931): 668-691

110. WESTERGREN, A.: Die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten: Möglichkeiten und Grenzen einer Methode. Triangel 3 (1957): 20-26

111. WESTERGREN, A. und STAVENOW, S.: Sedimentation reaction in relation to plasma protein as criterion of therapeutic effect. Acta med. scand. 139 (1951):214-228

112. WILTSHIRE, H.: An investigation into the cause of rouleaux formation by human red - blood corpuscles. J. Path. Bact. 17 (1912): 282-301

113. WINTROBE, M. M. and LANDSBERG, J. W.: A standardized technique for the blood sedimentation test. Amer. J. med. Sci. 189 (1935): 102

114. WUHRMANN, F. und WUNDERLY, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Benno Schwabe & Co. (Basel) 4. Aufl. 1963

115. WUNDERLY, Ch. und WUHRMANN, F.: Über den zellulären Faktor im Mechanismus der Blutsenkungsreaktion. Schweiz. Med. Wschr. 50 (1944): 1289-1293

116. ZOZAYA, J.: Factors influencing sedimentation rate of erythrocytes. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 36 (1937): 182

117. ZYGIERT, Z.: Surface electric charge of erythrocytes and sedimentation rate. Acta physiol. pol. 12 (1961): 275

Danksagung

Hierdurch möcht ich Herrn Professor Dr. med. C. E. ALKEN, Direktor der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar, meinen aufrichtigen Dank aussprechen für die mir gegebene Möglichkeit, an seiner Klinik die stationär und ambulant behandelten Patienten untersuchen zu können.

Desgleichen gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. med. H.- D. HORN für die Überlassung des Themas sowie für die freundliche Anleitung und Beratung bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit.

Zu besonderem Dank bin ich auch Herrn Privatdozent Dr. med. J. SÖKELAND, Leitender Oberarzt der Urologischen Universitätsklinik, verpflichtet für die freundliche und wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Außerdem habe ich Herrn Professor Dr. med. F. DOENECKE, Herrn Professor Dr. med. H. LIMBURG, Herrn Professor Dr. med. H. LÜDEKE

sowie ihren Oberärzten und jeweiligen Stationsärzten für die mir freundlicherweise gegebene Möglichkeit sehr zu danken, Patienten ihrer Kliniken im Rahmen meiner vorliegenden Arbeit untersuchen zu können.

Lebenslauf

Am 12. März 1938 wurde ich, Jürgen F. Moeller, als Sohn des selbständigen Unternehmers Dr. jur. Friedrich Moeller und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Kehrer in Marburg a. d. Lahn geboren. In Breitscheid bei Düsseldorf, später in Jünkerath/ Eifel und ab 1946 in St. Ingbert/Saar besuchte ich die Volksschule. Ab 1948 war ich Schüler des humanistischen Zweigs des Staatlichen Realgymnasiums St. Ingbert/Saar und bestand dort im März 1957 die Reifeprüfung. Anschließend arbeitete ich als Volontär 2 Jahre lang bei Bankhäusern in Paris, London und Bilbao und vervollständigte gleichzeitig meine Kenntnisse der französischen, englischen und spanischen Sprache. Im Winterhalbjahr 1958/59 begann ich, an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg i. Br. Rechtswissenschaften zu studieren. Doch während dieses Studiums entdeckte ich meine Neigung zur Medizin und wechselte deshalb nach 2 Semestern, im Winterhalbjahr 1959/60 zur Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

über. Am 12.5.1961 bestand ich hier die naturwissenschaftliche, am 28.2.1964 die ärztliche Vorprüfung und am 27.7.1967 die ärztliche Prüfung. Anschließend war ich als Medizinalassistent 11 Monate lang in der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar bei Herrn Professor Dr. med. C. E. Alken tätig und bin augenblicklich seit Oktober 1968 im Rahmen meiner Medizinalassistenten-Ausbildung an der Chirurgischen Universitätsklinik A des Kantonsspitals Zürich bei Herrn Professor Dr. med. A. Senning.